

Genetisk variasjon og effekt av metoprolol på ortostatisk blodtrykk

En naturalistisk, prospektiv observasjonsstudie om hvordan genetisk variasjon i CYP2D6 og bruk av metoprolol påvirker ortostatisk blodtrykk hos hjerteinfarktpasienter

Hans Jørgen Haug

Veileder: Seksjonsoverlege, dr. med. Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus



Prosjektoppgave medisin

UNIVERSITETET I OSLO

September 2015

*En naturalistisk, prospektiv observasjonsstudie om
hvordan genetisk variasjon i CYP2D6 og bruk av
metoprolol påvirker ortostatisk blodtrykk hos
hjerteinfarktpasienter*

© Forfatter: Hans Jørgen Haug

År: 2015

Tittel: Genetisk variasjon og effekt av metoprolol på ortostatisk blodtrykk

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background: Poor metabolizers (PMs) of CYP2D6 have been reported to have increased adverse effects, (1) lower blood pressure (BP) and lower heart rate when using metoprolol compared with extensive metabolizers (EMs)(2, 3). In this study we wanted to see if there was an association between PMs or heterozygous extensive metabolizers (HEMs) and orthostatic intolerance compared with EMs. We also wanted to see if PMs and HEMs tolerated lower doses of metoprolol than EMs. **Methods:** 63 ST-elevation myocardial infarction (STEMI)- or non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI)- patients were treated with metoprolol before discharge and tested after 3 months using continuous, non-invasive BP monitoring using an inflatable finger cuff (Nexfin®). The normal allele (*1), defect alleles (*3-6) and reduced function alleles (*9,*10,*17 and *41) to CYP2D6 were examined. Patients were grouped into PMs (*1/*1), HEMs (*1/red, *1/defect, reduced/reduced and reduced/defect) or PMs (defect/defect). Continuous BP was measured during 10 minutes in supine position and 14 min standing. **Results:** Systolic/diastolic Δ BP after 30 sec and maximal Δ BP were -9/-3.5 mmHg and -16/-4.5 mmHg, respectively, in the EM group compared with -5/-3 mmHg ($p=0.256/0.532$) and -7/-2 mmHg ($p=0.069/0.116$), respectively, in the HEM group and -7.5/5 mmHg ($p=0.841/0.192$) and -12.5/5.5 mmHg ($p=0.667/0.105$), respectively, in the PM group. 27.8% of the patients in the EM group reported dizziness compared with 34.5% in the HEM group ($p=0.753$) and 50% in the PM group ($p=0.447$). Average dosage of metoprolol succinate extended-release tablets was 54.8 mg in the EM group compared with 68 mg ($p=0.238$) in the HEM group and 62.5 mg in the PM group ($p=0.687$). **Conclusions:** There was no difference in decrease of BP after 14 min of standing or dosage of metoprolol succinate in PMs or HEMs compared with EMs. More patients in the PM group reported symptoms than in the HEM and EM groups, but these differences were not statistically significant.

Forord

Denne oppgaven er skrevet som ledd i *HeartGene*-studien som pågår ved Diakonhjemmet Sykehus. Formålet med *HeartGene*-studien er å undersøke i hvilken grad farmakogenetisk variasjon er assosiert med klinisk respons av metoprolol og statinet atorvastatin i forbindelse med behandling etter hjerteinfarkt. Man vil også forsøke å belyse om det vil være kostnadseffektivt med gentesting for individuell tilpasning av behandlingen etter hjerteinfarkt. 150 pasienter ble inkludert i perioden september 2012 til januar 2015. Pasientene ble kalt inn til kontroll etter 3 og 12 måneder. På kontrollen etter 3 måneder ble det blant annet gjort kontinuerlig, non-invasiv blodtrykksundersøkelse med fingermansjett ved bruk av Nexfin®.

Jeg har tidligere jobbet på Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus og kom i den forbindelse i kontakt med min veileder dr. Erik Øie. Jeg har deretter bidratt i innsamlingen av data, særlig Nexfin®-data. Det var data fra denne undersøkelsen som ble valgt som bakgrunn for denne oppgaven.

Foreløpig har 63 av de 150 pasientene blitt undersøkt med tanke på polymorfismer i CYP2D6. Kun data fra disse 63 pasientene er brukt som bakgrunn for denne oppgaven grunnet fristen for levering.

Jeg vil spesielt takke dr. Erik Øie for særdeles god veiledning og for at jeg fikk være med på prosjektet. Jeg har lært mye takket være deg. Jeg vil også takke Espen Molden ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, for god hjelp med de statistiske analysene. Takk også til dere som har bidratt til innsamlingen av data og til resten av prosjektgruppen.

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Bakgrunn | 7 |
| 1.1 Bakgrunn for studien | 7 |
| 1.2 Bruk av metoprolol i Norge | 8 |
| 1.3 Farmakokinetiske egenskaper til metoprolol depot | 8 |
| 1.4 Polymorfismer i CYP2D6 påvirker plasmakonsentrasjonen av metoprolol | 8 |
| 1.5 Geografiske forskjeller i CYP2D6-aktivitet. | 9 |
| 1.6 Andre forhold som påvirker nedbrytningen av metoprolol via CYP2D6 | 10 |
| 2 Metode..... | 11 |
| 2.1 Inklusjon | 11 |
| 2.2 Gjennomføring..... | 11 |
| 2.3 Blodtrykksmåling | 12 |
| 2.4 Nexfin® | 12 |
| 2.5 Genanalyser | 12 |
| 2.6 Statistiske analyser | 13 |
| 3 Resultater..... | 14 |
| 3.1 Variabelanalyser | 14 |
| 3.1.1 EM vs. HEM | 14 |
| 3.1.2 EM vs. PM..... | 15 |
| 3.2 Symptomanalyse..... | 16 |
| 3.3 Dosefordeling mellom gruppene | 17 |
| 4 Diskusjon..... | 18 |
| 4.1 Datamateriale..... | 18 |
| 4.2 Resultater | 20 |
| 4.3 Konklusjon..... | 21 |
| Litteraturliste | 22 |

Bakgrunn

1.1 Bakgrunn for studien

Flere studier har koblet genetisk bestemte dårlige omsettere av enzymet CYP2D6 med økt plasmakonsentrasjon av betablokkeren metoprolol.(2-5) Det er også vist at den høye plasmakonsentrasjonen vedvarer over tid. (6) Metoprolol har et bredt terapeutisk vindu slik at økt plasmakonsentrasjon ikke nødvendigvis trenger å gi økte bivirkninger. Det er gjort flere studier på koblingen mellom genetisk bestemt fenotype for dårlige omsettere av CYP2D6 og bivirkninger av metoprolol. I 2002 fant Wuttke et al. fem ganger økt forekomst av dårlige omsettere hos pasienter med uttalte bivirkninger av metoprolol sammenlignet med kontrollpopulasjonen. (1) Verken Zineh et al. (2004), Fux et al. (2005) eller Sharp et al. (2009) fant økt riskiko for bivirkninger av metoprolol i gruppen med dårlige omsettere sammenlignet med normale omsettere, (4, 5, 7) og Terra et al. (2005) fant ikke økt forekomst av dekompensert hjertesvikt hos dårlige omsettere av CYP2D6. (8) Alle disse studiene hadde få personer i gruppen med dårlige omsettere som ga ikke-signifikante resultater. Større studier senere har derimot funnet signifikant korrelasjon mellom dårlige omsettere av CYP2D6 og bivirkninger av metoprolol. En studie av Rau et. al. fra 2009 viste signifikant lavere puls, diastolisk blodtrykk (BT) og gjennomsnittlig BP (MAP) i gruppen med dårlige omsettere sammenlignet med ikke-dårlige omsettere. (2) En stor studie av Bijl et al. samme år fant at dårlige omsettere som stod på metoprol, hadde gjennomsnittlig 8,5 slag/min lavere puls og signifikant økt risiko for bradykardi. De fant også signifikant lavere diastolisk BT i denne gruppen sammenlignet med normale omsettere. Det var tilsvarende resultater for andre betablokkere som metaboliseres via CYP2D6. (3) Etter hjerteinfarkt er det ikke standard prosedyre med gentesting for å kunne gi individuell tilpasset behandling. Dette fordi det er uklart hvor kostnadseffektivt dette er. Denne studien hadde som formål å undersøke om dårlige omsettere (PM) og heterozygote dårlige omsettere (HEM) av CYP2D6 har flere bivirkninger av metoprolol enn normale omsettere (EM). Vi vil primært undersøke om dårlige omsettere og heterozygote dårlige omsettere har større BT-fall og/eller ortostatisk intoleranse enn normale omsettere ved ortostatisk BT-testing. Vi vil også se på om PM og HEM tolererer lavere dose av metoprolol enn normale omsettere.

1.2 Bruk av metoprolol i Norge

Nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av hjerteinfarkt anbefaler blodplatehemmende behandling, statiner og for en del pasienter også betablokkere som metoprolol etter utskrivelse, både ved non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI) og ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI). (9-12) Metoprolol er en selektiv β_1 -adrenerg betareseptorblokker og er refusjonsberettiget for en rekke tilstander, inkludert sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og ved hypertensjon, angina pectoris og en rekke takyarytmier samt som migreneprofylakse. (13). Tall fra reseptregisteret fra 2014 viser at metoprolol er i utstrakt bruk. 53 av 1000 nordmenn bruker metoprolol, noe som utgjør nesten 275 000 nordmenn. Halvparten av disse er over 70 år, og i denne gruppen bruker mer enn 1 av 4 metoprolol. (14)

1.3 Farmakokinetiske egenskaper til metoprolol depot

Metoprolol depot opptas fullstendig ved oral dosering. Tablettene løses opp raskt og depotpellets gir et jevnt opptak av metoprolol over en periode på ca. 20 timer. Ved oral administrering av metoprolol er det en uttalt første-passasje-metabolisme. Ved bruk av depottabletter er biotilgjengeligheten ca. 20-30 %. Halveringstiden er gjennomsnittlig 3,5 timer. (15) Det finnes andre nedbrytningsveier, men ca. 70-80 % av metabolismen skjer via CYP2D6. (16) Metoprolol virker som et substrat for enzymet CYP2D6, og medikamentet blir deretter oksidert. De tre kjente hovedmetabolittene til metoprolol utskilles via nyrene, men disse har ingen kjent betablokkerende effekt. Nyresvikt påvirker derfor ikke plasmakonsentrasjonen av metoprolol, men plasmakonsentrasjonen kan øke og bli klinisk relevant ved nedsatt leverfunksjon eller ved portokaval shunt. (15) Farmakokinetikken er den samme hos eldre som hos yngre personer. (15)

1.4 Polymorfismer i CYP2D6 påvirker plasmakonsentrasjonen av metoprolol

Metoprolol brytes ned via enzymet CYP2D6 som er en del av cytokrom P450-systemet. Dette er en gruppe hemeproteiner som i hovedsak finnes i hepatocytter, men også i hjernen, nyrene, lungene og i tynntarmen. (17, 18) Det er stor genetisk variasjon i aktiviteten av dette enzymet mellom individer og mellom populasjoner. (19) Dette kan medføre at en person med treg

omsetning via enzymet kan få opp til 10-20 ganger høyere konsentrasjon enn en person med rask omsetning. (17) Den genetiske forskjellen alene kan derfor føre til terapisivikt hos noen og overdosering med alvorlige bivirkninger til følge hos andre. Evnen til å bryte ned metoprolol avhenger av hvilke alleler man har for CYP2D6-genet. Mer enn 80 ulike alleler av CYP2D6 er funnet hos mennesket. (16, 19) Delesjoner, innsetninger, duplikasjoner, «snipper» eller genkonversjon i CYP2D6 kan føre til redusert eller økt enzymaktivitet. (19) Mange av allelene gir defekte enzymer. Hvis man har to slike alleler, kommer dette til uttrykk som en fenotype med tilnærmet null metabolisme, det vil si ingen inaktivering av metoprolol via CYP2D6. (20) Både normale og defekte alleler av CYP2D6 har blitt funnet som kopinummervariasjon (CNV), altså mer enn to kopier av allelet for CYP2D6. Hos dem som har flere enn to normale alleler, er det økt enzymaktivitet, og disse klassifiseres ofte som ultraske omsettere. (17, 19)

1.5 Geografiske forskjeller i CYP2D6-aktivitet.

Allelsammensetningen varierer mye mellom populasjoner. Hos kaukasiere er ca. 7-10 % av befolkningen dårlige omsettere. (15, 17-19) Dette skyldes den store utbredelsen av allelene CYP2D6*3, *4 og *5 som produserer et inaktivt enzym. (18). CYP2D6*4 er det vanligste defekte allelet blant kaukasiere med en frekvens på 21 %. (18, 19) Hos kinesere, japanere og koreanere er andelen av dårlige omsettere bare 1 %, men på grunn av stor forekomst av allelet CYP2D6*10 (50-70 %) er den gjennomsnittlige enzymaktiviteten lavere i denne populasjonen. (18, 19) Årsaken til dette er at CYP2D6*10 gir et ustabilt enzym som er mindre effektivt enn normalvarianten. Det sees også gjennomsnittlig lavere enzymaktivitet i Zimbabwe på grunn av stor forekomst (34 %) av allelet CYP2D6*17 som også gir lavere enzymaktivitet. (19) I andre land finnes det større grupper med ultraske omsettere. Raske omsettere med dupliserte normale alleler er funnet i Sverige (1-2 %) og i en rekke asiatiske land som Kina, Japan og India. I Spania er 7-10 % ultraske omsettere, og i enkelte grupper i Etiopia sees så mye som 29 % ultraske omsettere. (19) Kunnskap om dette er viktig da polymorfismer i CYP2D6 kan være årsaken til uventet klinisk respons av et legemiddel og ca. 25 % av alle legemidler brytes delvis ned via dette enzymet. (18, 19).

1.6 Andre forhold som påvirker nedbrytningen av metoprolol via CYP2D6

Det finnes en rekke interaksjoner mellom andre medikamenter eller naturpreparater og enzymene i cytokrom P450-systemet. Dette kan skje hvis to stoffer brytes ned av samme CYP- enzym. Et stoff med høy affinitet for et CYP-enzym kan utkonkurrere et medikament med lavere affinitet, og plasmakonsentrasjonen til medikamentet med lavest affinitet vil øke. (17, 19, 21) En rekke stoffer virker også som hemmere eller indukere av CYP- enzymer. Hvis et CYP enzym blir hemmet av et medikament, kan det føre til økt plasmakonsentrasjon av andre medikamenter som metaboliseres via dette CYP- enzymet. Er det metabolittene til medikamentet som er det aktive virkestoffet, vil det bli lavere plasmakonsentrasjon av disse og dermed mulig terapivikt. (17, 19, 21) F. eks. dannes en av de aktive metabolittene til tamoxifen ved metabolisering via CYP2D6. Hos brystkreftpasienter er det vist manglende effekt og redusert residivfritt intervall hos pasienter som samtidig bruker CYP2D6-hemmere. Dette sees også hos genetisk dårlige omsettere av CYP2D6 sammenlignet med villtypen. (15, 19) Det finnes ingen kjente indukere av CYP2D6, men det er mange kjente hemmere. (15, 19) Antidepressivene paroxetin, fluoxetin og bupropion virker som hemmere av CYP2D6. Samtidig bruk av disse medikamentene er vist å øke konsentrasjonen av metoprolol opp til 4-6 ganger normal konsentrasjon. (21) Det er rapportert atrioventrikulært (AV)-blokk og ekstrem bradykardi når disse stoffene brukes sammen. Det finnes en lang rekke andre medikamenter som også virker som CYP2D6-hemmere i varierende grad. Samtidig bruk av sterke CYP2D6-hemmere og metoprolol bør helst unngås. Ved samtidig bruk av svake CYP2D6-hemmere bør dosereduksjon av metoprolol vurderes. (15, 21)

2 Metode

2.1 Inklusjon

Alle pasienter innlagt ved Diakonhjemmet Sykehus med hjerteinfarkt uavhengig av type i perioden september 2012 til oktober 2013 ble spurt om å delta i studien. Nesten alle takket ja til dette, og totalt 63 pasienter ble inkludert. Noen ble ekskludert fra deltagelse i studien pga. språkvansker og pga. at de bodde andre steder i landet eller i utlandet slik at det ville være vanskelig å kalle dem inn til kontroll. Pasienter over 80 år ble ekskludert fra deltagelse i studien fordi en av studieanalysene var arbeidsbelastning på sykkel og mange personer over 80 år har vansker med å sykle. I tillegg ble pasienter med en forventet levetid under 6 måneder ekskludert fordi siste kontroll i hovedstudien var etter 12 måneder.

2.2 Gjennomføring

3 måneder etter utskrivelse etter hjerteinfarkt ble pasientene innkalt til poliklinisk kontroll og undersøkt med kontinuerlig, non-invasivt BT med fingermansjett ved bruk av Nexfin® (nå kalt ClearSight). Pasientene ble undersøkt 10 minutter liggende og deretter 14 minutter stående. Det ble målt kontinuerlig BT, puls og hjerterytme under hele undersøkelsen. Fingermansjetten ble festet på 3. eller 4 finger. Det er rapportert om problemer med BT-måling hos pasienter med lav blodfløde i fingrene. (22) For å ha stabil blodfløde i fingrene ble derfor hånden holdt i hjertehøyde under hele undersøkelsen. Det ble tatt blodprøver av alle pasientene som ble sendt til Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, for genanalyse av allelene for CYP2D6.

2.3 Blodtrykksmåling

Roman Romero-Ortuno et. al. har vist at systoliske BT-endringer er bedre for å forutsi ortostatisk intoleranse enn MAP og diastolisk BT. De har også vist at evnen til å gjenvinne systolisk BT innen de første 30 sekundene etter oppreisning er viktigere enn det totale BT-fallet i forhold til ortostatisk intoleranse.(23) I denne studien har vi registrert liggende BT etter 10 minutter på benk og BT etter 30 sekunder, 1. minutt og 3 minutter etter oppreisning. Vi har også registrert laveste stående BT. BT-fall er regnet ut etter differansen fra liggende BT til BT målt på tidspunktene nevnt over.

2.4 Nexfin®

Undersøkelsen som er utført i denne studien, er gjort med Nexfin® som er en non-invasiv kontinuerlig BT-måling ved bruk av fingermansjett. Studier har vist at Nexfin® er en god målemetode sammenlignet med mer invasive BT-målinger som bl.a. femoral intraarterielt kateter tilkoblet PiCCO®. MAP og diastolisk BT målt med Nexfin® er en svært god målemetode for å måle endringer i BT og kan sidestilles med mer invasiv måling. (22, 24) Systolisk BT korrelerer også godt med invasiv testing, men møter ikke kriteriene for sidestilling. Systolisk BT målt med Nexfin® har et gjennomsnittlig *bias* på 2 mmHg og en standarddeviasjon på 13 mmHg. (22) Selv om dette ikke møter kriteriene for sidestilling med invasiv testing anses det godt nok for formålet med denne studien. På grunn av kort undersøkelsestid og dyre fingermansjetter ble det besluttet å bruke engangsmansjettene inntil 8 ganger.

2.5 Genanalyser

Blodprøver fra alle pasientene ble sendt til Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, der det ble utført PCR-analyse av allelene for CYP2D6. Det ble testet for normalvarianten *1 samt reduserte alleler *9,*10*17* og *41 (redusert) og defekte alleler *3,*4,*5 og *6 (defekt). Pasientene ble fordelt i 3 grupper: EM (*1/*1), HEM (*1/defekt, 1*/redusert, redusert/ redusert og redusert/defekt) og PM (defekt/defekt).

2.6 Statistiske analyser

De statistiske analysene ble gjort i Prism GraphPad 6. Pasientene ble inndelt i 3 grupper med forventet fenotype avhengig av allelsammensetning. Hos noen pasienter manglet Nexfin®-data og hos andre manglet informasjon om symptomer ved oppreisning. Det ble derfor kjørt separate analyser for Nexfin®-variablene, symptomanalysene og for dosefordelingen.

Aldersfordelingen og dosefordelingen i gruppene ble analysert med Mann-Whitney-test.

Mann-Whitney-test ble også brukt for å sammenligne EM mot HEM og EM mot PM for hver variabel. Det ble gjort Fisher's exact-test for å sammenligne antall med og uten symptomer i de ulike gruppene og for å sammenligne kjønnsfordelingen i de ulike gruppene.

Gjennomsnittsdoseringen av metoprolol ble analysert med uparet t-test med Welch's korreksjon.

3 Resultater

3.1 Variabelanalyser

| | EM | HEM | PM | P- verdi | |
|----------------------------|-------------|-------------|-----------|------------|-----------|
| | | | | EM vs. HEM | EM vs. PM |
| N | 22 (46,8 %) | 23 (48,9 %) | 2 (4,3 %) | | |
| Alder (median) | 68,5 | 64 | 73 | 0,271 | 0,388 |
| % kvinner | 22,7 % | 26,1 % | 50 % | 1,000 | 0,446 |
| Dose (median) | 50 mg | 50 mg | 75 mg | 0,619 | 0,656 |
| Dose (gjennomsnitt) | 61 mg | 66 mg | 75 mg | 0,647 | 0,669 |

Tabell 1. Demografiske data blant pasientene i variabelanalysene. Det er ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Blant de 47 pasientene der Nexfin®- data fantes var 22 i gruppen EM, 23 i gruppen HEM og kun 2 i gruppen PM. Dette utgjør 4,3 % dårlige omsettere. Demografiske data viste ikke signifikante forskjeller på gruppene i forhold til aldersfordeling, kjønnsfordeling eller dosefordeling.

3.1.1 EM vs. HEM

| Variabel | Median EM =22 | Median HEM n=23 | Medianforskjell | P-verdi | Signifikant |
|------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------|-------------|
| Systolisk BT liggende | 109,5 | 108 | -1,5 | 0,960 | NEI |
| Diastolisk BT liggende | 62 | 61 | -1 | 0,281 | NEI |
| Systolisk BT 0-30 sek | 99 | 106 | 7 | 0,334 | NEI |
| Diastolisk BT 0-30 sek | 61,5 | 58 | -3,5 | 0,706 | NEI |
| Systolisk BT-fall 30 sek | -9 | -5 | 4 | 0,256 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 30 sek | -3,5 | -3 | 0,5 | 0,532 | NEI |
| Systolisk BT 1min | 114 | 114 | 0 | 0,690 | NEI |
| Diastolisk BT 1min | 69,5 | 67 | -2,5 | 0,318 | NEI |
| Systolisk BT-fall 1 min | 3 | 3 | 0 | 0,853 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 1 min | 6 | 7 | 1 | > 0,999 | NEI |
| Systolisk BT 3 min | 124 | 121 | -3 | 0,454 | NEI |
| Diastolisk BT 3 min | 75 | 68 | -7 | 0,152 | NEI |
| Systolisk BT-fall 3 min | 6,5 | 8 | 1,5 | 0,577 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 3 min | 8 | 8 | 0 | 0,508 | NEI |
| Laveste systolsike BT | 94 | 100 | 6 | 0,389 | NEI |
| Laveste diastolsike BT | 58,5 | 57 | -1,5 | 0,933 | NEI |
| Største systolsike BT- fall | -16 | -7 | 9 | 0,069 | NEI |
| Største diastolsike BT- fall | -4,5 | -2 | 2,5 | 0,116 | NEI |
| Puls liggende | 71 | 65 | -6 | 0,346 | NEI |
| Puls stående | 78 | 76 | -2 | 0,800 | NEI |
| Pulsøkning | 8,5 | 11 | 2,5 | 0,592 | NEI |
| Kardialt minuttvolum | 5,85 | 5,9 | 0,05 | 0,888 | NEI |

Tabell 2. Forskjeller i variabler mellom gruppene EM og HEM. Største systolsike BT- fall var grensesignifikant med en P- verdi på 0,069, men motsatt vei av det som var forventet.

Utgangs-BT var tilnærmet identisk mellom EM (109,5/62 mmHg) og HEM (108/62 mmHg). BT-fall etter 30 sekunder var -9/-3,5 mmHg i EM-gruppen og -5/-3 mmHg i HEM-gruppen. Det største systoliske og diastoliske BT-fallet i løpet av hele undersøkelsen var -16/-4,5 mmHg i EM-gruppen og -7/-2 mmHg i HEM-gruppen. Medianene for BT-fall var større i gruppen med normale omsettere sammenlignet med heterozygote normale omsettere. Dette er motsatt av hva som var forventet, men resultatene var ikke signifikante. Puls stående og laveste diastoliske BT ble lest av på det tidspunktet der systolisk BT var på sitt laveste. Dette forklarer hvorfor laveste diastoliske BT-fall er mindre enn diastolisk BT-fall etter 30 sekunder.

3.1.2 EM vs. PM

Liggende BT var 129/66 mmHg i PM-gruppen mot 109,5/62 mmHg i EM-gruppen, motsatt av det vi forventet. BT-fall etter 30 sekunder var -7,5/5 mmHg i PM-gruppen mot -9/-3,5 mmHg i EM-gruppen, og tilvarende var største BT-fall -12,5/5,5 mmHg mot -16/4,5 mmHg, altså størst systolisk BT-fall i EM-gruppen. Det var ingen signifikante resultater mellom EM-gruppen og PM-gruppen. Dette var heller ikke forventet med kun 2 pasienter i PM-gruppen.

| Variabel | Median EM n=22 | Median PM n=2 | Medianforskjell | P- verdi | Signifikant |
|------------------------------|----------------|---------------|-----------------|----------|-------------|
| Systolisk BT liggende | 109,5 | 129 | 19,5 | 0,250 | NEI |
| Diastolisk BT liggende | 62 | 66 | 4 | 0,855 | NEI |
| Systolisk BT 0-30 sek | 99 | 121,5 | 22,5 | 0,174 | NEI |
| Diastolisk BT 0-30 sek | 61,5 | 71 | 9,5 | 0,301 | NEI |
| Systolisk BT-fall 30 sek | -9 | -7,5 | 1,5 | 0,841 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 30 sek | -3,5 | 5 | 8,5 | 0,192 | NEI |
| Systolisk BT 1min | 114 | 121 | 7 | 0,670 | NEI |
| Diastolisk BT 1min | 69,5 | 72,5 | 3 | 0,717 | NEI |
| Systolisk BT-fall 1 min | 3 | -8 | -11 | 0,178 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 1 min | 6 | 6,5 | 0,5 | > 0,999 | NEI |
| Systolisk BT 3 min | 124 | 128 | 4 | 0,942 | NEI |
| Diastolisk BT 3 min | 75 | 77 | 2 | 0,533 | NEI |
| Systolisk BT-fall 3 min | 6,5 | -1 | -7,5 | 0,087 | NEI |
| Diastolisk BT-fall 3 min | 8 | 11 | 3 | 0,438 | NEI |
| Laveste systolsike BT | 94 | 116,5 | 22,5 | 0,250 | NEI |
| Laveste diastolsike BT | 58,5 | 71,5 | 13 | 0,174 | NEI |
| Største systoliske BT- fall | -16 | -12,5 | 3,5 | 0,667 | NEI |
| Største diastoliske BT- fall | -4,5 | 5,5 | 10 | 0,105 | NEI |
| Puls liggende | 71 | 65,5 | -5,5 | 0,580 | NEI |
| Puls stående | 78 | 71 | -7 | 0,533 | NEI |
| Pulsøkning | 8,5 | 5,5 | -3 | 0,268 | NEI |
| Kardialt minuttvolum | 5,85 | 4,45 | -1,4 | 0,348 | NEI |

Tabell 3. Forskjeller i variabler mellom gruppene EM og PM. Utgangs-BT var noe høyere i PM-gruppen, men BT-fall etter 30 sekunder og største BT-fall var likevel mindre i PM-gruppen enn i EM-gruppen. Ingen signifikante forskjeller ble funnet.

3.2 Symptomanalyse

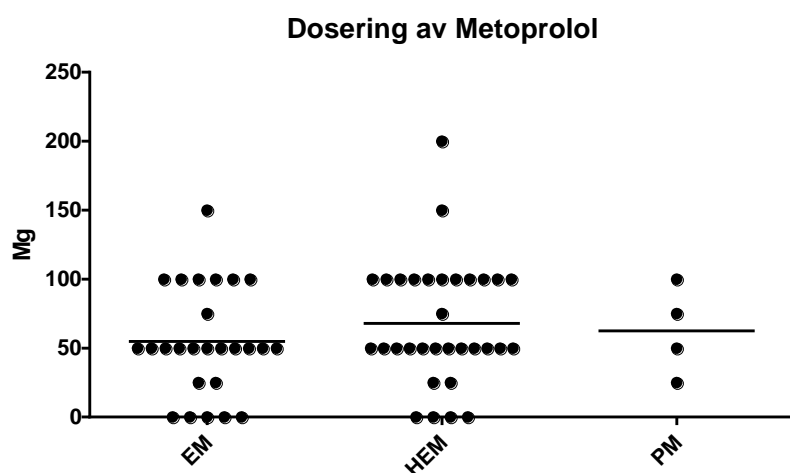
Symptomer i form av svimmelhet eller synkope ble registrert fra pasienten reiste seg opp til undersøkelsen var ferdig etter 14 minutter i stående stilling. Alt fra lette symptomer til synkope ble registrert som «ja» og ingen symptomer ble registrert som «nei». Demografiske data fra pasientene der symptominformasjon foreligger viser ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, men pasientene i PM-gruppen var noe yngre og brukte litt høyere dose av metoprolol enn pasientene i EM-gruppen. 50 % av pasientene i PM-gruppen rapporterte symptomer sammenlignet med 27,8 % og 34,5 % i henholdsvis EM-gruppen og HEM-gruppen. Det sees altså en positiv assosiasjon mellom svimmelhet ved oppreisning og dårlig omsetning via CYP2D6, men gruppene er for små til at det blir signifikante forskjeller.

| | EM | HEM | PM | P- verdi | |
|----------------------------|--------|--------|---------|------------|-----------|
| | | | | EM vs. HEM | EM vs. PM |
| n | 18 | 29 | 2 | | |
| Alder | 67 | 63 | 59 | 0,246 | 0,500 |
| % kvinner | 22,2 % | 17,2 % | 50 % | 0,716 | 0,447 |
| Dose (median) | 50 mg | 50 mg | 62,5 mg | 0,373 | > 0,999 |
| Dose (gjennomsnitt) | 57 mg | 70 mg | 62,5 mg | 0,351 | 0,914 |
| Symptomer | 27,8 % | 34,5 % | 50 % | 0,753 | 0,521 |

Tabell 4. Demografiske data for alder, kjønnsfordeling og dose metoprolol. 50 % av pasientene i PM-gruppen rapporterte symptomer sammenlignet med 27,8 % og 34,5 % i henholdsvis EM- og HEM-gruppene. Det sees ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, trolig grunnet få pasienter i PM-gruppen.

3.3 Dosefordeling mellom gruppene

Metoprololdosen var kjent hos alle pasientene. Hvis dårlige omsettere og heterozygote dårlige omsettere av CYP2D6 har økt mengde bivirkninger av metoprolol, er det forventet at disse gruppene har gjennomsnittlig lavere dosering enn EM-gruppen. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i forhold til alder eller kjønnsfordeling. Gjennomsnittlig dosering var 54,8 mg i EM-gruppen mot 68 mg i HEM-gruppen og 62,5 mg i PM-gruppen, altså motsatt av forventet.



Figur 1, Fordeling av metoprolol i de ulike gruppene.

| | EM | HEM | PM | P- verdi | |
|----------------------------|---------|---------|---------|------------|-----------|
| | | | | EM vs. HEM | EM vs. PM |
| n | 26 | 32 | 4 | | |
| Alder | 58 | 63,5 | 65 | 0,133 | 0,964 |
| % kvinner | 23,10 % | 18,80 % | 25 % | 0,752 | 1,000 |
| Dose (median) | 50 mg | 50 mg | 62,5 mg | 0,270 | 0,723 |
| Dose (gjennomsnitt) | 54,8 mg | 68,0 mg | 62,5 mg | 0,238 | 0,687 |

Tabell 5. Gjennomsnittlig dosering var 54,8 mg i EM-gruppen, 68 mg i HEM-gruppen og 62,5 mg i PM-gruppen, altså ingen positiv assosiasjon mellom dårlige omsettere av CYP2D6 og lav toleranse for metoprolol. Ingen signifikante forskjeller ble funnet mellom gruppene.

4 Diskusjon

4.1 Datamateriale

Tap av data

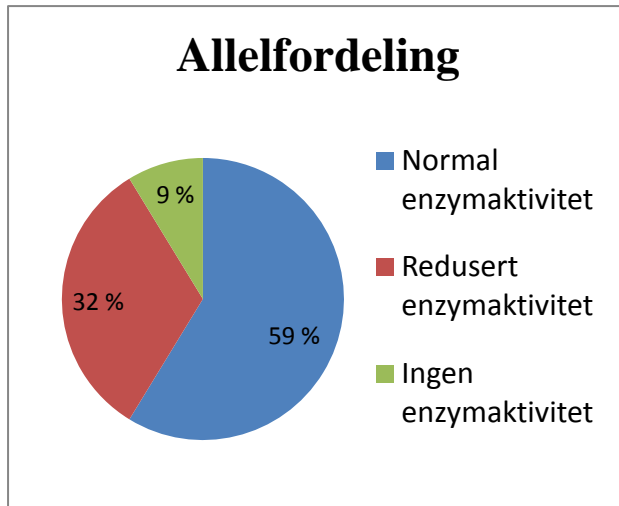
Utgangspunktet for denne studien var 63 pasienter som hadde gjennomgått hjerteinfarkt og vært innlagt ved Diakonhjemmet Sykehus. Blant disse var det kun 4 pasienter som var homozygote dårlige omsettere. Det ble kjørt analyser fra 3 forskjellige datasett fordi det var vekslende mengde data tilgjengelig for variabelanalysene, symptomer ved oppreisning og for dosering i de ulike gruppene. Grunnet tekniske feil ble det mistet 5 sett med Nexfin®-data i EM-gruppen, 9 sett i HEM-gruppen og 2 sett i PM-gruppen. Det manglet symptominformasjon om 8 pasienter i EM-gruppen, 3 pasienter i HEM-gruppen og 2 pasienter i PM-gruppen. Det er ingen systematiske tap av data som kan forklare manglende forskjeller i gruppene.

Allelsammensetning

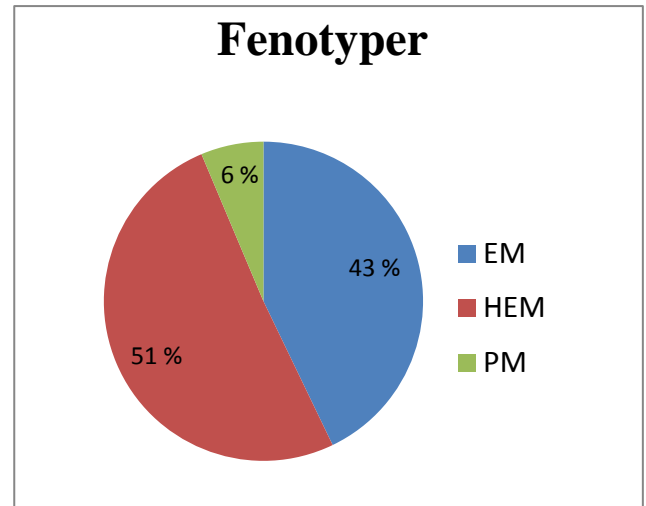
Allelfrekvensen av CYP2D6*4 er rapportert til ca 21 % blant kaukasiere i tidligere studier. (18, 19) I vårt materiale fant vi en frekvens på 27 %, men fortsatt kun en frekvens på 6,3 % av dårlige omsettere. Dette er lavere enn den forventede frekvensen på 7-10 %. Vi hadde altså en høy andel pasienter med ett normalt og ett defekt allel. Allelfrekvensen er vist i tabellen under. 59 % av allelene koder for normale enzymer av CYP2D6, 32 % for enzymer med redusert aktivitet og 9 % for enzymer med ingen aktivitet.

| Allel | Antall | Allel | Antall |
|----------|--------|-----------|--------|
| CYP2D6*1 | 58,7 % | CYP2D6*9 | 4,0 % |
| CYP2D6*3 | 1,6 % | CYP2D6*10 | 2,4 % |
| CYP2D6*4 | 27,0 % | CYP2D6*17 | 0,0 % |
| CYP2D6*5 | 2,4 % | CYP2D6*41 | 2,4 % |
| CYP2D6*6 | 1,6 % | | |

Tabell 6. Allelfrekvenser.



Figur 3. Allelfordeling.



Figur 2. Fordeling av fenotypene EM (n=27), HEM (n=32) og PM (n=4) blant de 63 inkluderte pasientene.

Korrigerings

Mange faktorer som også påvirker endepunktene i denne studien er ikke undersøkt og korrigert for. Andre genetiske polymorfismer påvirker også effekten av metoprolol, bl.a. polymorfismer i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, spesielt mutasjoner i ADRB1-genet som Ser49Gly og Arg389Gly. Mutasjoner i ADRB2-genet og i ACE-genet kan også bidra. (16) Grunnet små grupper kan skjev fordeling av disse mutasjonene forklare manglende forskjeller. Det er heller ikke korrigert for andre faktorer som f.eks. venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, kardialt minuttvolum eller kontrollert for andre medikamenter som kan føre til inhibisjon av CYP2D6.

Fordeling av genotype i de ulike gruppene

Genotype gir utgangspunkt for antatt fenotype. Det ble testet for allelene CYP2D6*1*, 3*, 4*, 5*, 6*, 9*, *10, *17 og *41. Det ble ikke funnet noen med allelvariant CYP2D6*17, men alle de andre allelvariantene var representert. Det ble valgt en konservativ inndeling der kun de som hadde to ikke-funksjonelle alleler (*3, *4, *5 og *6) havnet i PM-gruppen. Studier har vist at ett ikke-funksjonelt og ett redusert allel (*9, 10, *17 og *41) har fenotype nær dårlige omsettere når det gjelder omsetning av antidepressiva. (25) Det ble derfor vurdert å plassere disse pasientene i PM-gruppen. Betydningen av dette er mer usikker når det gjelder metoprolol og vi valgte derfor en konservativ inndeling der kun dem som er sikre dårlige omsettere havnet i PM-gruppen. Interessant nok var største systoliske BT-fall signifikant større i EM-gruppen sammenlignet med HEM-gruppen når vi kun inkluderte dem med ett normalt og ett ikke-funksjonelt allel i HEM-gruppen og så bort ifra alle dem med redusert allel. Det var da signifikant 10 mmHg større BT-fall i EM-gruppen med en p-verdi på 0,0144.

4.2 Resultater

Variabler

Det kan argumenteres for at BT i en befolkning er normalfordelt, men dette er mer usikkert når det gjelder våre data. Vi valgte derfor å bruke Mann-Whitney som er en non-parametrisk test istedenfor t-test for å analysere variablene. Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene verken når det gjaldt variabler, aldersfordeling, kjønnsfordeling eller dosefordeling. Utgangs-BT var noe høyere i PM-gruppen. Man kan tenke seg at gruppen med høyest utgangs-BT har noe høyere BT-fall, men dette var altså ikke tilfellet her. Overraskende nok var største systoliske BT-fall signifikant større i EM-gruppen sammenlignet med HEM-gruppen når vi kjørte uparet t-test med Welch's korreksjon. Vi fant da en medianforskjell på $7,8 \text{ mmHg} \pm 3,8$ med en p-verdi på 0,0454. Dette passer dårlig overens med tidligere data. Da PM-gruppen kun bestod av 2 pasienter, er det umulig å si noe om forskjellene på EM-gruppen og PM-gruppen.

Symptomer

Som nevnt i innledningen, er det vist lavere puls, lavere BT og høyere forekomst av alvorlige bivirkninger blant dårlige omsettere via CYP2D6.(1-3) I denne studien rapporterte 50 % i PM-gruppen bivirkninger i form av svimmelhet ved oppreisning mot 34,5 % i HEM-gruppen og 27,8 % i EM-gruppen. Det sees en positiv assosiasjon mellom dårlige omsettere via CYP2D6 og symptomer ved oppreisning, men PM-gruppen er altfor liten til å trekke noen slutninger fra denne studien. Man kan muligens forvente noe høyere forekomst av ortostatisk intoleranse også blant heterozygote ekstensive omsettere sammenlignet med normale omsettere, men gruppene i denne studien var for små til at forskjellen vi fant her ble signifikant.

Dosefordeling

Dårlige omsettere via CYP2D6 har som nevnt høyere plasmakonsentrasjoner av metoprolol. Hvis høye plasmakonsentrasjoner av metoprolol er koblet til mer bivirkninger, kan man forvente at dårlige omsettere ikke tolererer like store doser som normale omsettere og dermed reduserer dosen. I denne studien fant vi høyere gjennomsnittlig døgndose i PM-gruppen enn i EM-gruppen med 62,5 mg mot 54.8 mg, altså motsatt av hva vi forventet. HEM-gruppen hadde høyest gjennomsnittlig dosering med 68 mg. Det var ikke signifikante forskjeller på gruppene verken ved Mann-Whitney-test (median) eller ved uparet t-test med Welch's korreksjon (gjennomsnitt).

4.3 Konklusjon

Det ble ikke funnet noen positiv assosiasjon mellom dårlige omsettere via CYP2D6 og redusert hvile-BT, økt BT-fall, lavere puls, pulsrespons eller bruk av lavere dose metoprolol. Vi fant positiv assosiasjon for ortostatisk intoleranse i form av svimmelhet ved oppreisning og dårlig omsetting via CYP2D6, men resultatene var ikke signifikante og kan skyldes små grupper.

Litteraturliste

1. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-37.
2. Rau T, Wuttke H, Michels LM, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 269-72.
3. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 45-50.
4. Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 536-44.
5. Sharp CF, Gardiner SJ, Jensen BP, et al. CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 175-84.
6. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2002; 12: 465-72.
7. Fux R, Morike K, Prohmer AM, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378-87.
8. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 127-37.
9. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
10. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
11. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e139-e228.
13. legemiddelverk S. Legemiddelsøk.
14. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. 2014.
15. legemiddelverk S. SPC - Preparatomtaler.
16. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of β -Blockers. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2007; 27: 874-87.
17. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 28: 3296 – 8.
18. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 521-90.
19. Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 55-67.
20. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-37.
21. Molden E, Spigset O. Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressive legemidler 2011.

22. Ameloot K, Palmers PJ, Malbrain ML. The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 232-9.
23. Romero-Ortuno R, Cogan L, Fan CW, et al. Intolerance to initial orthostasis relates to systolic BP changes in elders. *Clin Auton Res* 2010; 20: 39-45.
24. Ameloot K, Van De Vijver K, Van Regenmortel N, et al. Validation study of Nexfin(R) continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 1294-301.
25. Hendset M, Molden E, Knape M, et al. Serum concentrations of risperidone and aripiprazole in subgroups encoding CYP2D6 intermediate metabolizer phenotype. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 80-5.